

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007 年 5 月 10 日 (10.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/052850 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/4409 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/502 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/322516

(22) 国際出願日: 2006 年 11 月 7 日 (07.11.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2005-322946 2005 年 11 月 7 日 (07.11.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 裕之 (YAMAMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: USE OF COMBINATION OF ANTI-ANGIOGENIC SUBSTANCE AND c-kit KINASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: 血管新生阻害物質と c-kit キナーゼ阻害物質との併用

(57) Abstract: Disclosed are: a pharmaceutical composition having an excellent anti-tumor effect; and a therapeutic method for cancer. 4-(3-Chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide or an analogue thereof can be used in combination with a substance having a c-kit kinase-inhibiting activity to produce an excellent anti-tumor effect.

(57) 要約: 本発明の課題は、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物および癌の治療方法を見出すことにある。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物は、c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と併用することにより優れた抗腫瘍効果を示すことができる。

WO 2007/052850 A1

## 明 細 書

## 血管新生阻害物質と c-kit キナーゼ阻害物質との併用

## 技術分野

本発明は、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物（以下、「本発明の化合物」と称する場合がある）と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質（以下、「c-kit 阻害物質」と称する場合がある）とを組み合わせるなる医薬組成物およびキット、ならびに当該医薬組成物を患者に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法、前記医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用および前記医薬組成物のための本発明の化合物などに関するものである。

## 背景技術

癌の化学療法剤として従来用いられている物質には、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキソール、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなどがあるが、いずれもその抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

近年、c-kit 阻害物質として、4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-N-[4-メチル-3-[4-（3-ピリジル）ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド（以下、「イマチニブ」または「STI571」と称する場合がある）が知られている（文献1および2）。

また、VEGF レセプターキナーゼ阻害物質として、4-（3-クロロ-4-（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが知られている（文献3-4）。

しかしながら、これらの物質を組み合わせてなる医薬組成物がいかなる抗腫瘍効果を示すか否かについては報告されていない。

〔文献〕

1. Blood., 96, 925-932, 2000.
2. J Clin Oncol., 20, 1692-1703, 2002.
3. 国際公開第02/32872号パンフレット
4. 国際公開第2005/063713号パンフレット

発明の開示

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物および癌の治療方法を見出すことにある。

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、c-kit 阻害物質であるイマチニブと併用することにより、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

すなわち本発明は、以下に関する。

(1) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを組み合わせる医薬組成物。

(2) (a) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、含有するキット。

(3) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

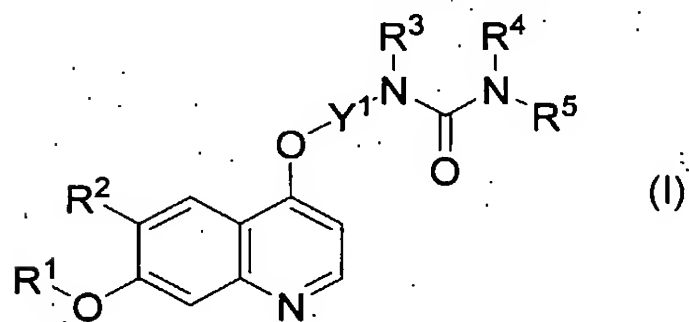
(4) c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とともに患者に投与されることを特徴とする一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

(5) 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを患者に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法。

(6) c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(7) c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物のための一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

前記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、以下のとおりである。



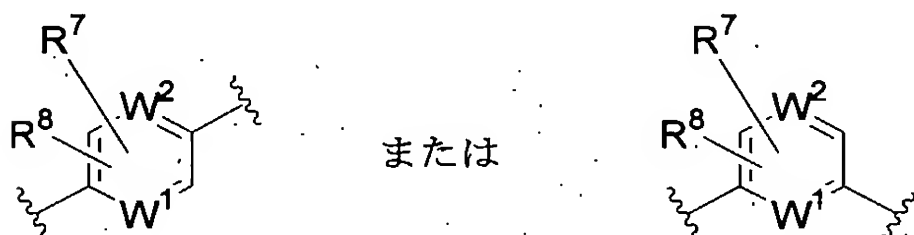
[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してい



てもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または

窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する」で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

また、本発明は、好ましくは以下に関する。

(1) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とイマチニブとを組み合わせるなる医薬組成物。

(2) (a) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とイマチニブとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、含有するキット。

(3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理

学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、イマチニブを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

(4) イマチニブとともに患者に投与されることを特徴とする 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

(5) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物とイマチニブとを患者に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法。

(6) イマチニブと組み合わせてなる医薬組成物の製造のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(7) イマチニブと組み合わせてなる医薬組成物のための 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

本発明により、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit 阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物が提供され、本発明の医薬組成物は癌の治療に用いることが可能となった。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、ヒト癌細胞株皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と c-kit 阻害物質との併用効果を示す。図 1 において、化合物 A は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、イマチニブを示す。

図2は、ヒト癌細胞株皮下移植モデルにおける VEGF レセプターキナーゼ阻害物質と c-kit 阻害物質との併用効果を示す。図2において、化合物 A は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを、化合物 B は、イマチニブを示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。本明細書は、本願優先権主張の基礎となる日本国特許出願 2005-322946 号明細書の内容を包含する。

#### 1. 化合物

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「ハロゲン原子」の好適な例としては、フッ素原子、塩素原子をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基 (n-プロピル基)、2-プロピル基 (i-プロピル基)、2-メチルー1-プロピル基 (i-ブチル基)、2-メチルー2-プロピル基 (t-ブチル基)、1-ブチル基 (n-ブチル基)、2-ブチル基 (s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2,2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチ

ル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数が3~8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビスクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビスクロ[2. 2. 2]

オクチル基などがあげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数が6～10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

(1) 環を構成する原子の数が3～10個であり、

- (2) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、
- (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチルー1-プロポキシ基(i-ブトキシ基)、2-メチルー2-プロポキシ基(t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基(n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基(s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチルー1-ブトキシ基、3-メチルー1-ブトキシ基、2-メチルー2-ブトキシ基、3-メチルー2-ブトキシ基、2,2-ジメチルー1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチルー1-ペンチルオキシ基、3-メチルー1-ペンチルオキシ基、4-メチルー1-ペンチルオキシ基、2-メチルー2-ペンチルオキシ基、3-メチルー2-ペンチルオキシ基、



4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」の好適な例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチル

チオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビスクロ[2. 1. 0]ペンチルオキシ基、ビスクロ[3. 1. 0]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[2. 1. 1]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[4. 1. 0]ヘプチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビスクロ[3. 3. 0]オクチルオキシ基、ビスクロ[3. 2. 1]オクチルオキシ基、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルオキシ基などがあげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができる。

本明細書において、「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあ

げられる。

本明細書において、「ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-i-プロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-i-ブチルアミノ基、N, N-ジ-s-ブチルアミノ基、N, N-ジ-t-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-i-プロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-i-ブチル-N-メチルアミノ基、N-s-ブチル-N-メチルアミノ基、N-t-ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「 $C_{2-7}$ アシル基」とは、上記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

本明細書において、「 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロポキシ基などがあげられる。

本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」ことを意味し、具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アミノ基、シリル基、メタンスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{2-7}$ アシル基または $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基などをあげることができる。ただし、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、

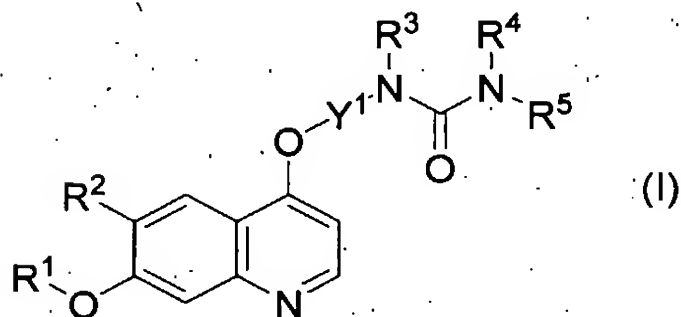
C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-7</sub>アシル基およびC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

<置換基群>

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基。

(A) 本発明の化合物

本発明において、一般式 (I) で表される化合物は、以下のとおりである。



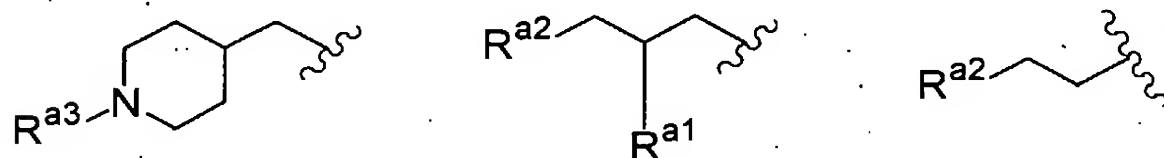
(i) R<sup>1</sup>

R<sup>1</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup>（式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CONR<sup>6</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3

～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^1$ の好適な例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基があげられる。ただし、この場合、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^1$ のより好適な例としては、メチル基または式



(式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) のいずれかで表される基があげられる。

$R^1$ のさらに好適な例としては、メチル基または2-メトキシエチル基があげられる。

#### (ii) $R^2$

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式- $C(=O)N V^{a11} V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^2$ の好適な例としては、シアノ基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ （式中、 $\text{V}^{a11}$ および $\text{V}^{a12}$ は、前記定義と同意義を意味する。）で表される基があげられる。

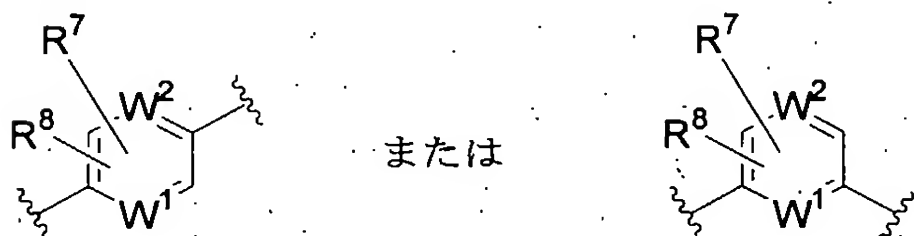
$R^2$ のより好適な例としては、シアノ基または式 $-\text{CONHV}^{a16}$ （式中、 $\text{V}^{a16}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基または $\text{C}_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $\text{V}^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。）で表される基があげられる。

$R^2$ のさらに好適な例としては、式 $-\text{CONHV}^{a17}$ （式中、 $\text{V}^{a17}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。）で表される基があげられる。

$R^2$ のもっとも好適な例としては、式 $-\text{CONHV}^{a18}$ （式中、 $\text{V}^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。）で表される基があげられる。

(iii)  $\text{Y}^1$

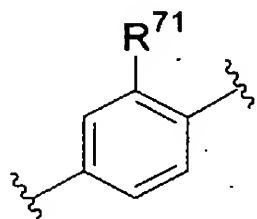
$\text{Y}^1$ は、式



（式中、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-\text{CONV}^{d1}\text{V}^{d2}$ （式中、 $\text{V}^{d1}$ および $\text{V}^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

$\text{W}^1$ および $\text{W}^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する。

$\text{Y}^1$ の好適な例としては、式



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基があげられる。

(iv)  $R^3$ および $R^4$

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する。

$R^3$ および $R^4$ の好適な例としては、水素原子があげられる。

(v)  $R^5$

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^5$ の好適な例としては、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基(ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい)があげられる。

$R^5$ のより好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

また、一般式(I)で表される化合物の好適な例としては、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-



ヒドロキシプロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' -  
(4 - フルオロフェニル) ウレア、

N - (4 - ((6 - シアノ - 7 - (((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピ  
ロリジノ) プロピル) オキシ) - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' -  
(4 - フルオロフェニル) ウレア、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサ  
ミド、

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリン  
カルボキサミド、

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリン  
カルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カル  
ボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ  
ノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -  
7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -  
7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) -7- (2-エトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7  
- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N- (2-フルオロ-4- ((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリ  
ル) オキシ) フェニル) -N'-シクロプロピルウレア、

N 6- (2-ヒドロキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロ  
ピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリ  
ンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (c i s-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカ  
ルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリン  
カルボキサミド、

N 6-メチル-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) ア  
ミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) -7- (2- (4-モルホリノ) エトキシ) -6-キノリンカルボキサ  
ミド、

4- (3-クロロ-4- (2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフ  
ェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル)

ウレア、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-フルオロ-4- ((2-フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミ  
ノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6- (2-エトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサ  
ミド、

4- (4- (3-エチルウレイド) -3-フルオロフェノキシ) -7-メ  
トキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) ア  
ミド

および

N- (4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-  
キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'-シクロプロピルウレア  
を挙げることができる。

さらに、一般式 (I) で表される化合物のより好適な例としては、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

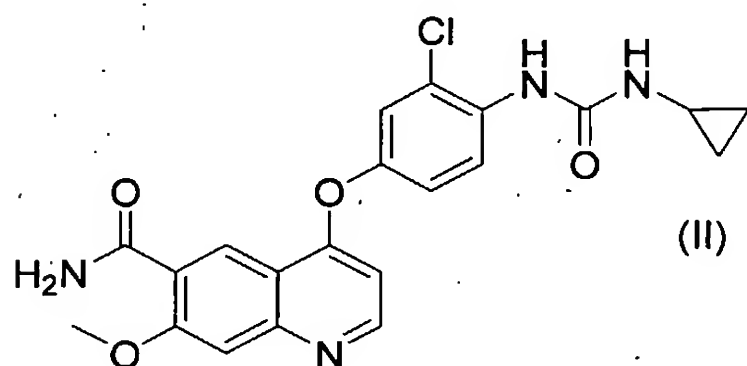
および

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) ア  
ミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを挙げること  
ができる。

また、一般式 (I) で表される化合物のさらに好適な例としては、4- (3-  
クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-

メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (式 (II) 参照) を挙げることができる。

一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の最も好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩を挙げることができる。



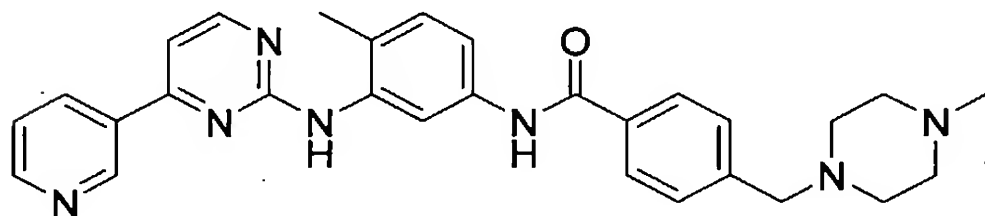
一般式 (I) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/32872 号パンフレット (W002/32872) および、国際公開第 2005/063713 号パンフレット (W02005/063713) に記載された方法によって製造することができる。

#### (B) c-kit 阻害物質

本発明において、c-kit 阻害物質は、例えば、

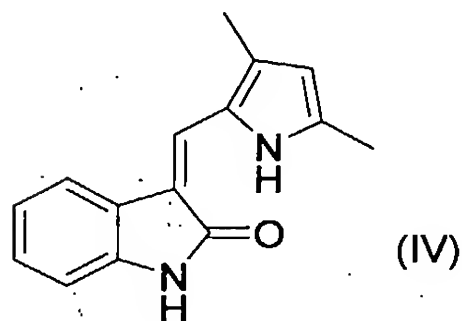
(1) 4-(4-メチルピペラジニン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド (以下、「イマチニブ」および「STI571」ともいう。Blood., 96, 925-932, 2000., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters., 7: 187-192, 1997.)

(式 (III) 参照)、

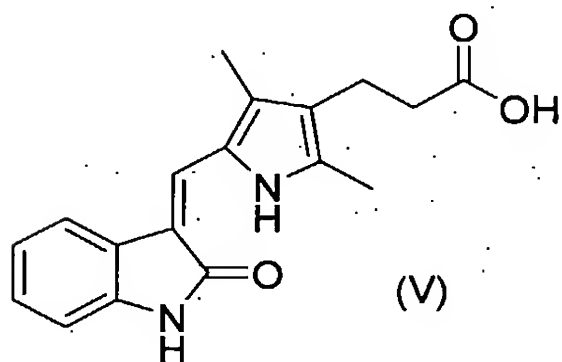


(III)

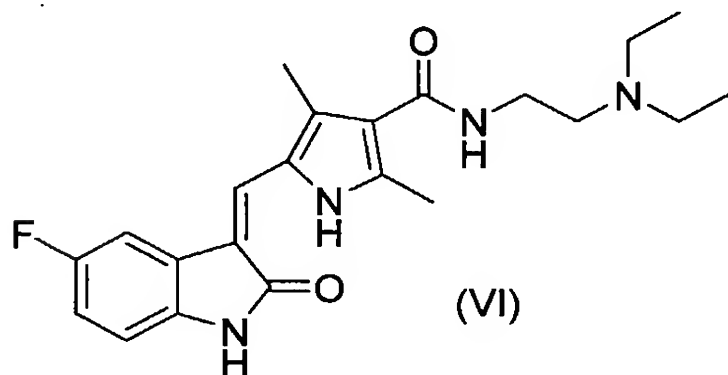
(2) 3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン (以下、「SU5416」および「semaxanib」ともいう。Cancer Research., 61, 3660-3668, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 41: 2588-2603, 1998.、US5792783) (式 (IV) 参照)、



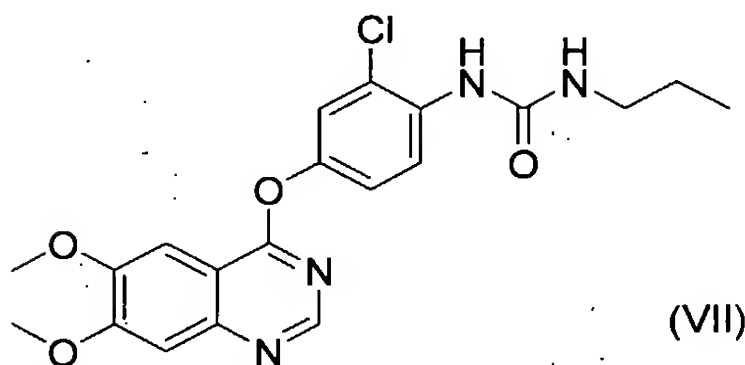
(3) (Z)-3-[(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イルイリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオンニック アシッド (以下、「SU6668」ともいう。Cancer Research., 61, 3660-3668, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5120-5130, 1999.) (式 (V) 参照)、



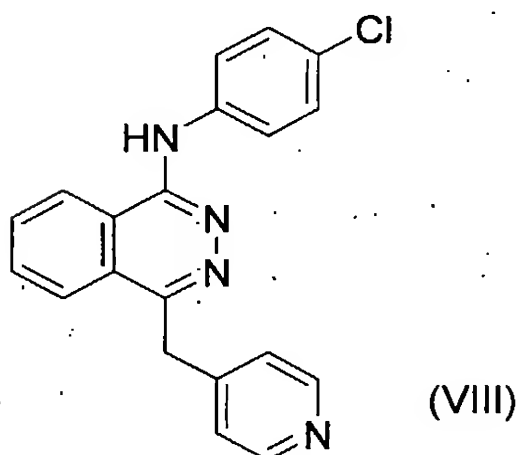
(4) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イルイリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド (以下、「SU11248」ともいう。Molecular Cancer Therapeutics., 2:471-478, 2003、Journal of Medicinal Chemistry., 46: 1116-9, 2003.) (式 (VI) 参照)、



(5) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア (以下、「KRN633」ともいう。Molecular Cancer Therapeutics., 3:1639-49, 2004.) (式 (VII) 参照)、

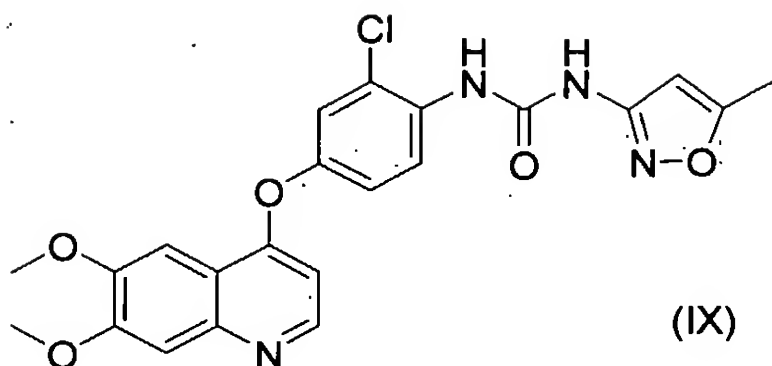


(6) 1- (4-クロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン (以下、「PTK787/ZK222584」および「vatalanib」ともいう。Cancer Research, 60, 2178-2189, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 43:2310-23, 2000.、W098/35958) (式 (VIII) 参照)、

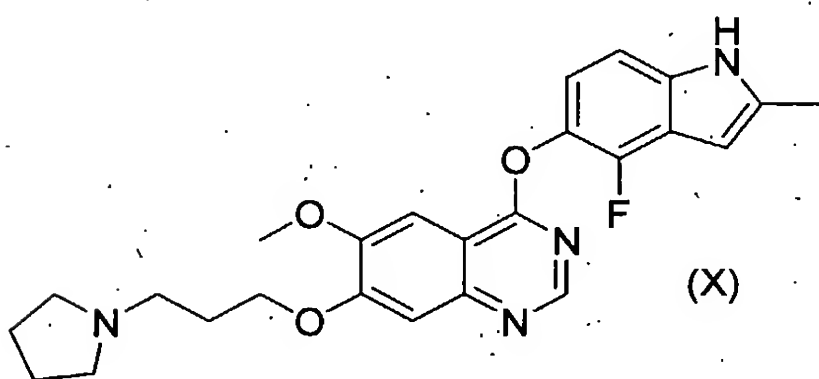


(7) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア (以下、「KRN951」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research, 45, 594, (Abstract 2571), 2004.、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 45, 595, (Abstract 2575), 2004.、W02002/088110) (式 (IX) 参照)、

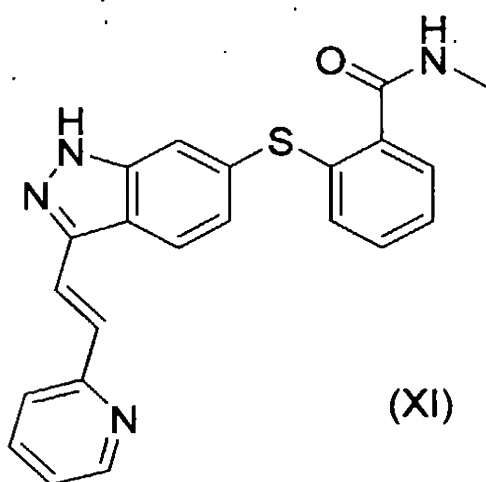




(8) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン (以下、「AZD2171」ともいう。Cancer Research. 65:4389-400, 2005、W000/47212) (式 (X) 参照)、

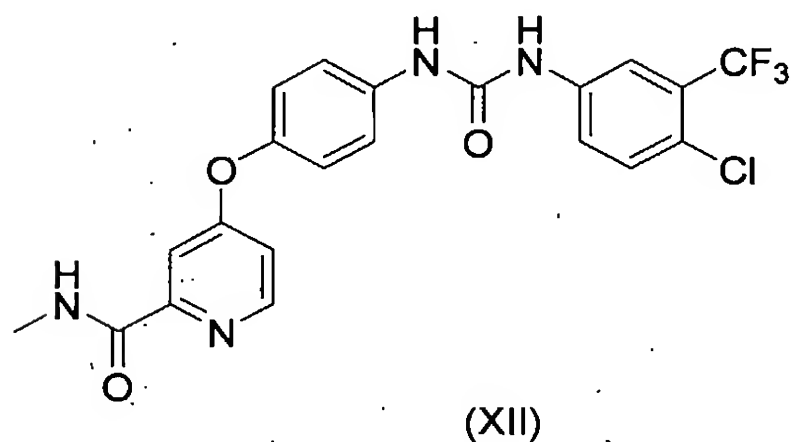


(9) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E-[2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール (以下、「AG013736」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 865, (Abstract 3780), 2003、American Journal of Pathology. 165:35-52, 2004、W001/002369) (式 (XI) 参照)、

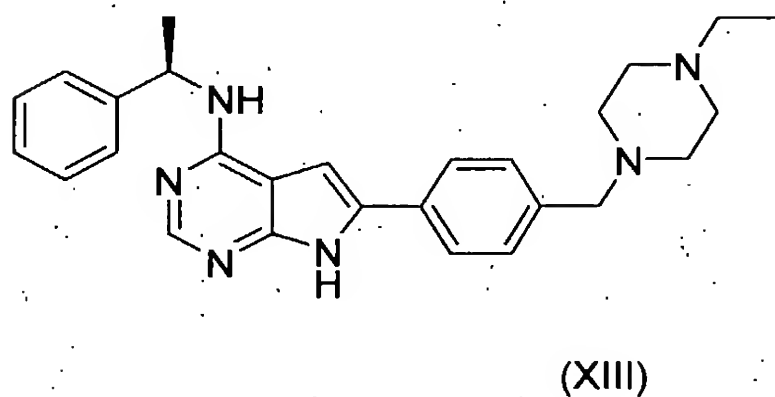


(10) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア (以

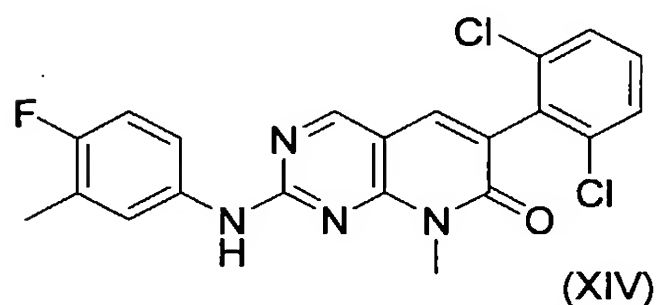
下、「BAY 43-9006」および「sorafenib」ともいう。Cancer Research., 64, 7099-7109, 2004, Organic Process Res Dev., 6, 777-81, 2002.、W000/42012) (式 (XII) 参照)、



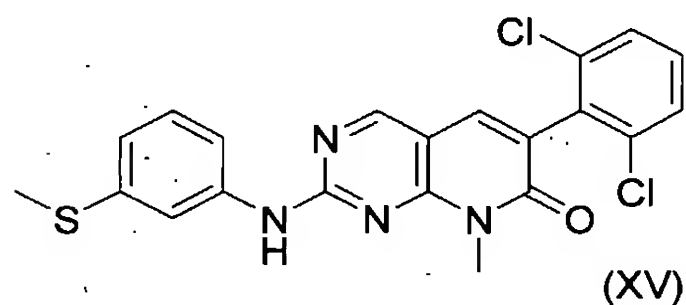
(11) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチルアミン (以下、「AEE-788」ともいう。Cancer Research., 64, 4931-4941, 2004.、Cancer Research., 64, 7977-7984, 2004.) (式 (XIII) 参照)、



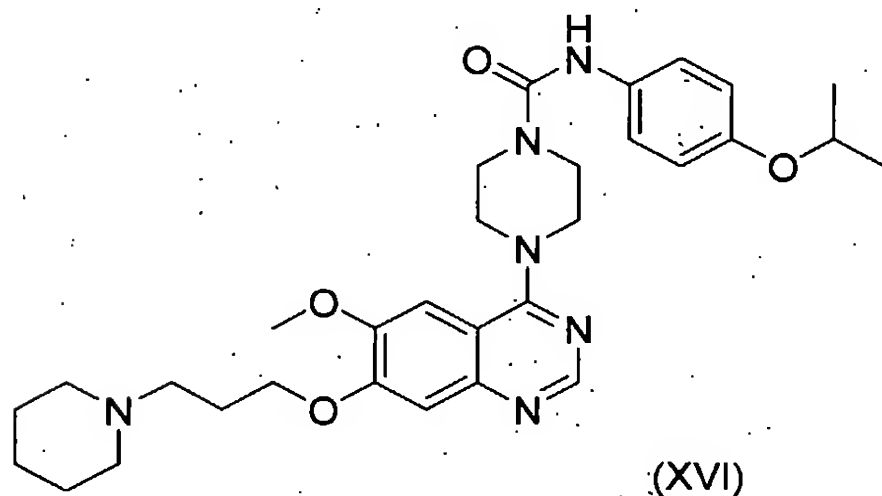
(12) 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-8-メチル8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (以下、「PD180970」ともいう。Cancer Research., 62, 4244-4255, 2002.、Journal of Medicinal Chemistry., 40, 2296-2303, 1997.) (式 (XIV) 参照)、



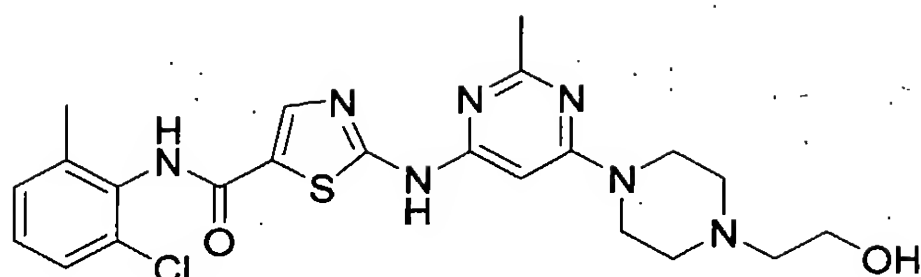
(13) 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(3-メチルスルファニルフェニルアミノ)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (以下、「PD173955」ともいう。Cancer Research., 62, 4244-4255, 2002.、Journal of Medicinal Chemistry., 40, 2296-2303, 1997.) (式 (XV) 参照)、



(14) 4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジシ-1-イル-プロポキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジシ-1-カルボキシリック アシッド (4-イソプロポキシフェニル) アミド (以下、「MLN518」および「tandutinib」ともいう。Blood., 104, 3754-3757, 2004.、Journal of Medicinal Chemistry., 45, 3772-3793, 2002.) (式 (XVI) 参照)、



(15) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジシ-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド (以下、「BMS-354825」および「dasatinib」ともいう。Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America., 102, 11011-11016, 2005.) (式 (XVII) 参照)



(XVII)

などを挙げることができる。

イマチニブ、SU5416、SU6668、SU11248、KRN633、PTK787/ZK222584、KRN951、AZD2171、AG013736、BAY 43-9006、AEE-788、PD180970、PD173955、MLN518 および BMS-354825 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

また、イマチニブは、ノバルティス社からグリベック（登録商標）を購入することによって、入手することができる。

本発明において、一般式 (I) で表される化合物および／または c-kit 阻害物質は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における上記一般式 (I) で表される化合物および／または c-kit 阻害物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げることができる。

また、本発明において、一般式 (I) で表される化合物および／または c-kit 阻害物質は、これら化合物の溶媒和物および光学異性体が存在する場合には、

それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができる。好ましくは水和物を挙げることができる。溶媒は、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。

さらに、本発明において、一般式 (I) で表される化合物は、結晶でも無結晶でもよく、また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよい。

また、本発明において、本発明の化合物および／または c-kit 阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて一般式 (I) で表される化合物および／または c-kit 阻害物質を生成する化合物をも包含する。

本発明において、c-kit 阻害物質は、例えば、抗 c-kit キナーゼ抗体を挙げることができる。

本発明において、抗 c-kit キナーゼ抗体は、c-kit キナーゼまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 c-kit キナーゼ抗体は、c-kit キナーゼを認識し結合することで、c-kit キナーゼの血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。本発明において、抗 c-kit キナーゼ抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体 (scFv) (Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-83; The Pharmacology of Monoclonal Antibody, vol.113, Rosenberg and Moore ed., Springer Verlag (1994) pp. 269-315)、ヒト化抗体、多特異性抗体 (LeDoussal et al. (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7: 58-62; Paulus (1985) Behring Inst. Mitt. 78: 118-32; Millstein and Cuello (1983) Nature 305: 537-9; Zimmermann (1986) Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 105: 176-260; Van Dijk et al. (1989) Int. J. Cancer 43: 944-9)、および、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fc、Fv などの抗体断片などがあげられ、好ましくはモノクローナル抗体があげられる。さらに、抗 c-kit キナーゼ抗体は、必要に応じ、ポリエチレングリコール (PEG) 等により修飾されていてもよい。その他、抗 c-kit キナーゼ抗体は、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、MBP (maltose binding protein)、GST (glutathione S-transferase)、GFP (green fluorescence protein) 等との融合タンパク質として製造されること

ができ、ELISA 法などにおいて二次抗体を用いずに検出できるようにしてもよい。また、抗 c-kit キナーゼ抗体は、ビオチン等により抗体を標識することによりアビジン、ストレプトアビジン等を用いて抗体の回収を行い得るように改変されていてもよい。

抗 c-kit キナーゼ抗体は、c-kit キナーゼまたはその部分断片（以下、「c-kit キナーゼのポリペプチド断片」と称する場合がある）、もしくはそれらを発現する細胞を感作抗原として常法に従い製造することができる（「Current Protocols in Molecular Biology」(John Wiley & Sons (1987) Section 11.4-11.13)）。この場合、c-kit キナーゼのポリペプチド断片は、Fc 領域、GST、MBP、GFP、AP (alkaline phosphatase) などとの融合タンパク質であってもよい。

ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体は、当業者に周知の方法で作製することができる（Antibodies: A Laboratory Manual, E. Harlow and D. Lane, ed., Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, NY, 1988)）。

ポリクローナル抗体は、例えば、抗原をマウス、ウサギ、ラットなどの哺乳動物に投与し、該哺乳動物から血液を採取し、採取した血液から抗体を分離、精製することにより得ることができる。免疫感作の方法は当業者に公知であり、例えば抗原を 1 回以上投与することにより行うことができる。また、抗原 (c-kit キナーゼのポリペプチド断片) は、適当な緩衝液、例えば、完全フロイントアジュバント又は水酸化アルミニウム等の通常用いられるアジュバントを含有する適当な緩衝液に溶解して用いることができるが、投与経路や条件等に応じてアジュバントを使用しない場合もある。

最後の免疫感作から 1 ～ 2 ケ月後に当該哺乳動物から血液を採取して、該血液を、例えば、遠心分離、硫酸アンモニウム又はポリエチレングリコールを用いた沈澱、各種クロマトグラフィー等の常法によって分離、精製することにより、ポリクローナル抗血清として、ポリクローナル抗体を得ることができる。

モノクローナル抗体を産生する方法としては、ハイブリドーマ法を挙げることができる。ハイブリドーマ法は、まず、ポリクローナル抗体の産生と同様に哺乳動物を免疫感作する。免疫後、適当な日数を経過した後に部分採血を行い、ELISA 法などの公知方法で抗体価を測定することが好ましい。

次いで、感作の終了した免疫動物から脾臓を摘出し、B 細胞を得る。次いで、

B 細胞を常法に従いミエローマ細胞と融合させて抗体産生ハイブリドーマを作製することができる。用いられるミエローマ細胞は特に限定されず、公知のものを使用できる。細胞の融合方法は、センダイウイルス法、ポリエチレングリコール法、プロトプラスト法等、当該分野で公知の方法を任意に選択して用いることができる。得られたハイブリドーマは、常法に従い、HAT 培地（ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジン含有培地）中で適当な期間培養し、ハイブリドーマの選択を行うことができる。次いで、目的とする抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングを行った後、当該ハイブリドーマのクローニングを行うことができる。

スクリーニング法としては、ELISA 法やラジオイムノアッセイ法などの公知の抗体検出方法を用いることができ、また、クローニング法としては、当該分野で公知の方法を用いることができ、例えば、限界希釈法および FACS 法等を用いることができる。得られたハイブリドーマは、適当な培養液中で培養するか、あるいはハイブリドーマと適合性のある、例えばマウス腹腔内に投与することができる。こうして得られる培養液中または腹水中から、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過、アフィニティークロマトグラフィー等により、所望のモノクローナル抗体を単離精製することができる。

## 2. 医薬組成物、キット、癌の治療方法

本発明は、本発明の化合物と c-kit 阻害物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療方法等に関するものである。

本発明において、c-kit 阻害物質は、c-kit キナーゼを阻害する活性を有するものであれば、特に限定されない。c-kit 阻害物質は、例えば、c-kit キナーゼ阻害物質、抗 c-kit キナーゼ抗体などを挙げることができる。c-kit 阻害物質は、好ましくはイマチニブ、SU5416、SU6668、SU11248、KRN633、PTK787/ZK222584、KRN951、AZD2171、AG013736、BAY 43-9006、AEE-788、PD180970、PD173955、MLN518 および BMS-354825 が挙げられ、より好ましくはイマチニブが挙げられる。

本発明において、「組み合わせる」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物としての形態の両方を含む。



本発明のキットに含まれる製剤は、本発明の化合物および／または c-kit 阻害物質を含む限り、その剤形は特に限定されない。本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療用医薬組成物および／またはキットとして有用である。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療剤として使用することができる。

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されない。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、本発明の化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤および種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60 kg） 1 日あたり 0.1～1000 mg、好ましくは 0.5～100 mg、さらに好ましくは 1～30 mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、c-kit 阻害物質は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

また、本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、c-kit キナーゼ阻害物質は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 c-kit キナーゼ抗体は、特に限定されないが、通常 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg でありこれを通常 1 日から 1 週間に 1 回投与することができる。

使用する本発明の化合物の量は、特に限定されず、c-kit 阻害物質との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、c-kit 阻害物質の約 0.01～100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1～10 倍（重量比）である。

本発明の医薬組成物は、経口用固形製剤、注射剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれる本発明の化合物および c-kit 阻害物質は、それぞれ経口用固形製剤、注射剤などにすることができる。

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

本発明のキットにおいて、本発明の化合物を含んでなる製剤と、c-kit 阻害物質を含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよい。また、上記製剤の投与の順序は特に限定されるものではなく、同時に投与されてもよいし、いずれか一方を先に、他方を後に投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、上記の本発明の化合物および c-kit 阻害物質の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、物質を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

また、本発明のキットは、(a) 本発明の化合物と c-kit 阻害物質とを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも 1 つと、(b) 本発明の化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットとして有用である。本発明の化合物を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

さらに、本発明には、c-kit 阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

また、本発明は、本発明の化合物と c-kit 阻害物質とを同時または別々に患者に投与する癌の予防又は治療方法をも含むものである。本発明の癌の予防または治療方法において、本発明の化合物および c-kit 阻害物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

さらに、本発明は、c-kit 阻害物質と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする本発明の化合物を含む医薬組成物をも含むものである。本発明の医薬組成物において、本発明の化合物および c-kit 阻害物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

#### 実施例

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

〔実施例 1〕 ヒト癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) における本発明の化合物と c-kit 阻害物質との併用

ヒト消化管間質腫瘍細胞株 GIST882 (The Brigham and Women's Hospital, Inc. から供与) を 5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80%コンフルレントとなるまで培養した。培養後、常法に従いトリプシン-EDTA 処理により、各細胞を回収した。細胞を 50%マトリゲル含有リン酸緩衝液で懸濁し、 $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製した。そして、細胞懸濁液を 0.2 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 21 日目より、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを 10 mg/kg または 30 mg/kg の投与量で、1 日 1 回、2 週間のスケジュール、イマチニブを 160 mg/kg の投与量で、1 日 2 回、2 週間のスケジュールとし、単独または併用で経口投与した。なお、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (メタンスルホン酸塩) は、国際公開第 02/32872 号パンフレット (W002/32872) の記載に基づいて製造した。また、イマチニブは、ノバルティス社から購入した。腫瘍長径および

短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (TV)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 (RTV)} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

その結果、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、イマチニブと併用することにより、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドまたはイマチニブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表1、2および図1、2)。また、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、イマチニブと併用することにより、イマチニブ単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた (表1、2および図1、2)。

表 1

化合物投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール (無処置)	2.71±0.24
イマチニブ 160 mg/kg	1.03±0.15
化合物 A 10 mg/kg	2.06±0.16
化合物 A 10 mg/kg + イマチニブ 160 mg/kg	0.77±0.12

表1は、ヒト癌細胞株皮下移植モデルにおける、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (表1中、化合物Aと示す)、イマチニブおよび4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとイマチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

表 2

化合物投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール (無処置)	2.71±0.24
イマチニブ 160 mg/kg	1.03±0.15
化合物 A 30 mg/kg	1.36±0.13
化合物 A 30 mg/kg + イマチニブ 160 mg/kg	0.62±0.09

表2は、ヒト癌細胞株皮下移植モデルにおける、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (表2中、化合物Aと示す)、イマチニブおよび4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとイマチニブとの併用の抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

以上の結果から、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとイマチニブとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

#### [参考例]

一般式 (I) で表される化合物の一つである 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製剤の製造法を以下に参考例として記載する。

#### (医薬組成物の製造)

##### (1) 1 mg 錠

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶 (C) (以下、「結晶 (C)」と称する場合がある。なお、結晶 (C) は、W02005/063713 の実施例 7 に記載の方法に従って製造したものである。) 24 g と無水軽質ケイ酸 (ゲル化防止剤、商品名 AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジ

ル株式会社) 192 g を 20 L スーパーミキサーで混合後、さらに D-マンニトール (賦形剤、東和化成工業株式会社) 1236 g、結晶セルロース (賦形剤、商品名 アビセル PH101、旭化成工業株式会社) 720 g、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 HPC-L、日本曹達株式会社) 72 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機 (60℃) で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120 g、フマル酸ステアリルナトリウム (滑沢剤、JRS Pharma LP) 36 g を 20 L タンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量 100 mg の錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として 10% オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量 105 mg のコーティング錠を得た。

(2) 10 mg 錠

結晶 (C) 60 g と無水軽質ケイ酸 (ゲル化防止剤、商品名 AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 192 g を 20 L スーパーミキサーで混合後、さらに D-マンニトール (賦形剤、東和化成工業株式会社) 1200 g、結晶セルロース (賦形剤、商品名 アビセル PH101、旭化成工業株式会社) 720 g、ヒドロキシプロピルセルロース (結合剤、商品名 HPC-L、日本曹達株式会社) 72 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機 (60℃) で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム (崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120 g、フマル酸ステアリルナトリウム (滑沢剤、JRS Pharma LP) 36 g を 20 L タンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量 400 mg の錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として 10% オパドライイエロー (OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社) 水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量 411 mg のコーティング錠を得た。

## (3) 100mg錠

結晶 (C) 31.4 g と無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名 AEROSIL（登録商標）200、日本アエロジル株式会社）4 g を1 L スーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム（賦形剤、協和化学工業株式会社）40.1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名 L-HPCL（LH-21）、信越化学工業株式会社）10 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名 HPC-L、日本曹達株式会社）3 g を加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶 (C) を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60℃）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名 Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）10 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）1.5 g を混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

## 産業上の利用可能性

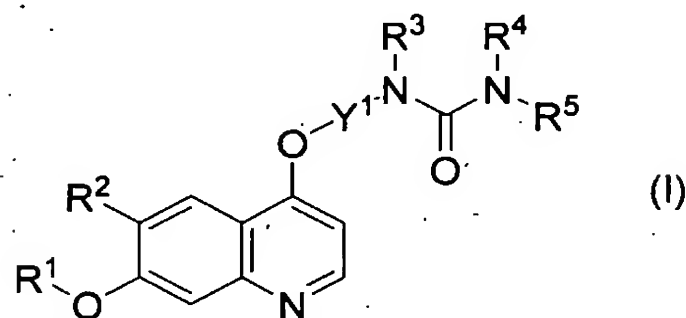
本発明により、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit 阻害物質とを組み合わせる医薬組成物および／またはキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。



## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを組み合わせる医薬組成物。

一般式 (I)

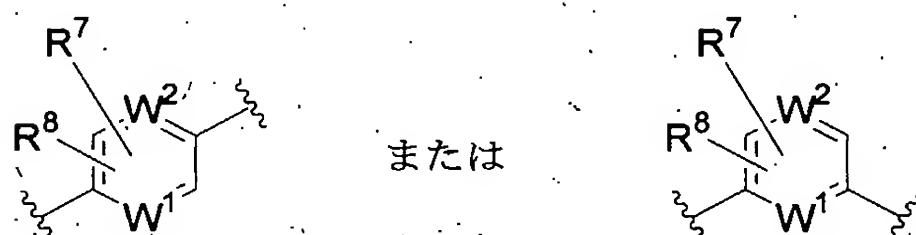


[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール

ル基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



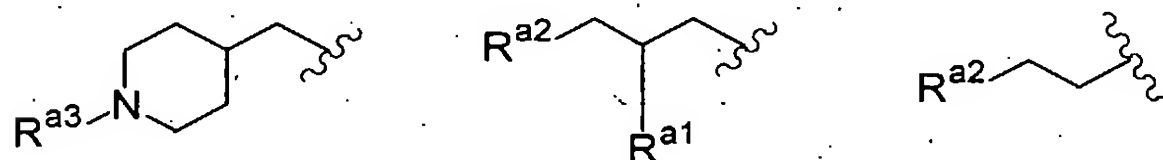
(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

2.  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルギルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルギルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）である、請求項1に記載の医薬組成物。
3.  $R^1$ がメチル基または式



（式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

4.  $R^1$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項1に記載の医薬組成物。
5.  $R^2$ がシアノ基または式-CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>（式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい

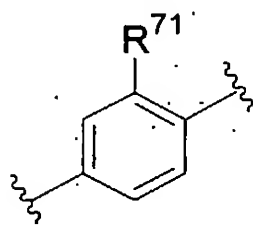
5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

6.  $R^2$ がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$  (式中、 $V^{a16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

7.  $R^2$ が式 $-CONHV^{a17}$  (式中、 $V^{a17}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

8.  $R^2$ が式 $-CONHV^{a18}$  (式中、 $V^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

9.  $Y^1$ が式



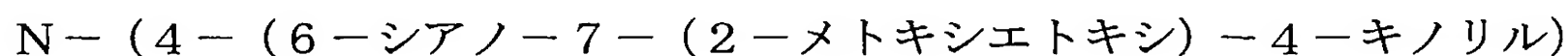
(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項1に記載の医薬組成物。

10.  $R^3$ および $R^4$ が水素原子である、請求項1に記載の医薬組成物。

11.  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基 (ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンシルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい) である、請求項1に記載の医薬組成物。

12.  $R^5$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項1に記載の医薬組成物。

13. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、



オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレ  
ア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリ  
ジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプ  
ロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-  
2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)  
-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1  
-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)  
-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェ  
ノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェ  
ノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミ  
ノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカ  
ルボキサミド、

N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロ  
ピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キ  
ノリンカルボキサミド、

N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロ  
ピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キ  
ノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カ  
ルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ  
サミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カル  
ボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサ  
ミド、

N.6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N.6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N.6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロシクロプロピルアミノ

カルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキ  
サミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カル  
ボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-(2-メトキシエトキシ) - 6-キ  
ノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェ  
ノキシ) - 7-(2-(4-モルホリノ) エトキシ) - 6-キノリンカル  
ボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノ  
フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-((2R) テトラヒドロ-2-フランメチル) - 4-(3-クロ  
ロ-4-(((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メ  
トキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)  
- 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ)  
フェノキシ) - 7-((2R) - 2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)  
プロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) - 7-((2R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒド  
ロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) - 7-((2R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒド  
ロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ) カルボニル)  
アミノ) フェノキシ) - 7-((2R) - 2-ヒドロキシ-3-(1-ピ  
ロリジノ) プロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル)

アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。



- 1 4. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

- 1 5. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

- 1 6. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

- 1 7. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、

(1) 4- (4-メチルピペラジーン-1-イルメチル) -N- [4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル] ベンゼンアミド、

- (2) 3-[ (2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノン、
- (3) (Z) -3-[ (2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -1H-ピロール-3-イル) -プロピオニック アシッド、
- (4) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、
- (5) N-{2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア、
- (6) 1-(4-クロロアニリノ) -4-(4-ピリジルメチル) フタラジン、
- (7) N-{2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、
- (8) 4-[ (4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロボキシ] キナゾリン、
- (9) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] -3-E-[2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、
- (10) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル) -N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、
- (11) [6-[4-[ (4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] -7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-イル] -((R)-1-フェニルエチル) アミン、
- (12) 6-(2, 6-ジクロロフェニル) -2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニルアミノ) -8-メチル8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、
- (13) 6-(2, 6-ジクロロフェニル) -8-メチル-2-(3-メチルスルファニルフェニルアミノ) -8H-ピリド[2, 3-/d/]ピリミジン

ー7ーオン、

(14) 4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシッド (4-イソプロポキシフェニル) アミド

および

(15) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

18. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

19. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、抗 c-kit キナーゼ抗体である、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

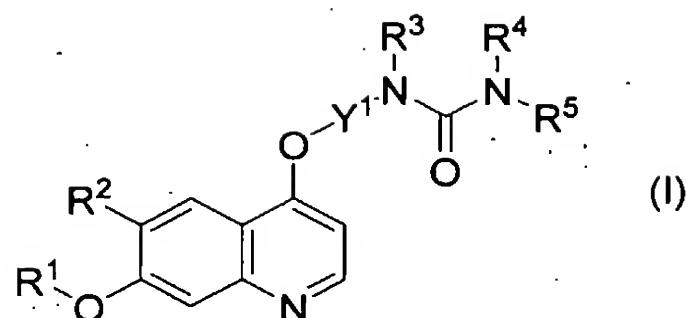
20. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項1～19のいずれか一項に記載の医薬組成物。

21. (a) 下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 下記一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、

を含有するキット。

一般式 (I)

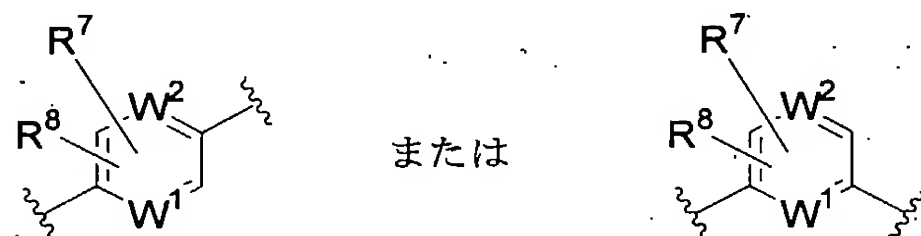


[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6$ で表される基、式 $-SO_2NR^6$ で表される基、式 $-NR^6SO_2$ で表される基、式 $-NR^6CO$ で表される基または式 $-NR^6$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～

1.0員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

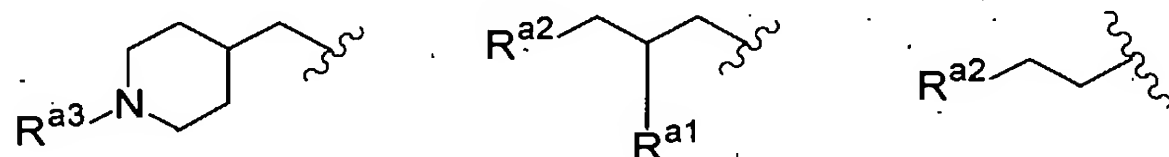
$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

22.  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）である、請求項21に記載のキット。

23.  $R^1$ がメチル基または式



（式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項21に記載のキット。

24.  $R^1$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項21に記載のキット。

25.  $R^2$ がシアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ （式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基である、請求項21に記載のキット。

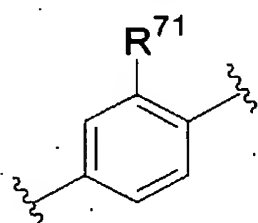
26.  $R^2$ がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$ （式中、 $V^{a16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_3$

シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項21に記載のキット。

27.  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a17}$  (式中、 $V^{a17}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項21に記載のキット。

28.  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a18}$  (式中、 $V^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項21に記載のキット。

29.  $Y^1$ が式



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項21に記載のキット。

30.  $R^3$ および $R^4$ が水素原子である、請求項21に記載のキット。

31.  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基 (ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい) である、請求項21に記載のキット。

32.  $R^5$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項21に記載のキット。

33. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)

—N'— (4-フルオロフェニル) ウレア、

N— (4— ((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル)

—N'— (4-フルオロフェニル) ウレア、

4— (3-クロロ-4— (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4— (3-クロロ-4— (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7— (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-シクロプロピル-4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6— (2-メトキシエチル) -4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6— (2-フルオロエチル) -4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-エチル-4— (3-クロロ-4— (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4— (3-フルオロ-4— (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7— (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、



4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フランメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ペペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル)アミド

および

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21に記載のキット。

34. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)

—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

N6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—クロロ—4—(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

および

N6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21に記載のキット。

35. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21に記載のキット。

36. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項21に記載のキット。

37. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、

(1) 4—(4—メチルピペラジン—1—イルメチル)—N—[4—メチル—3—[4—(3—ピリジル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド、

(2) 3—[(2, 4—ジメチルピロール—5—イル)メチレン]—2—インドリノン、

(3) (Z)—3—[(2, 4—ジメチル—5—(2—オキソ—1, 2—ジヒドロインドール—3—イリデンメチル)—1H—ピロール—3—イル)—プロピオニック アシッド、

(4) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

(5) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-プロピルウレア、

(6) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン、

(7) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、

(8) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、

(9) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]-3-E-[2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

(10) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

(11) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチル) アミン、

(12) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-8-メチル8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、

(13) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(3-メチルスルファニルフェニルアミノ)-8H-ピリド[2, 3-/d/]ピリミジン-7-オン、

(14) 4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ) キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシリック アシッド (4-イソプロポキシフェニル) アミド

および

(15) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-

ヒドロキシエチル) ピペラジーン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21～36のいずれか一項に記載のキット。

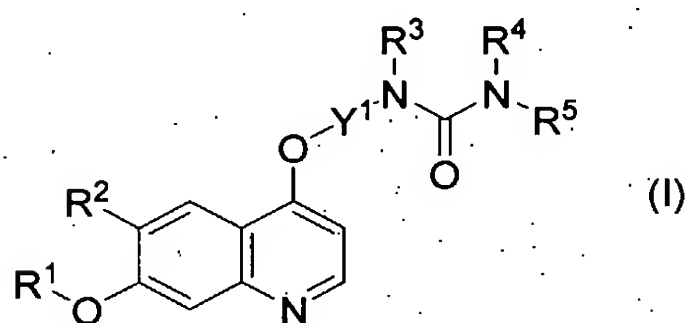
38. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項21～36のいずれか一項に記載のキット。

39. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、抗 c-kit キナーゼ抗体である、請求項21～36のいずれか一項に記載のキット。

40. キットが、癌治療用キットである、請求項21～39のいずれか一項に記載のキット。

41. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

一般式 (I)



[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル

基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキ

ルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ （式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

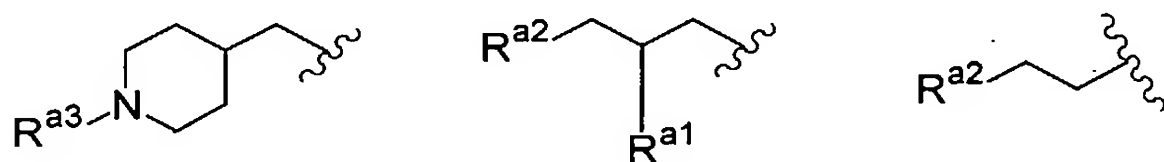
$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

42.  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）である、請求項41に記載のキット。

43.  $R^1$ がメチル基または式



（式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項41に記載のキット。



44.  $R^1$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項41に記載のキット。

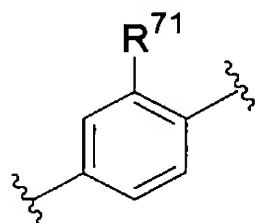
45.  $R^2$ がシアノ基または式 $-\text{CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$  (式中、 $\text{V}^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $\text{V}^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項41に記載のキット。

46.  $R^2$ がシアノ基または式 $-\text{CONHV}^{a16}$  (式中、 $\text{V}^{a16}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基または $\text{C}_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $\text{V}^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である、請求項41に記載のキット。

47.  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a17}$  (式中、 $\text{V}^{a17}$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。) で表される基である、請求項41に記載のキット。

48.  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a18}$  (式中、 $\text{V}^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基である、請求項41に記載のキット。

49.  $Y^1$ が式



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項41に記載のキット。

50.  $R^3$ および $R^4$ が水素原子である、請求項41に記載のキット。

51.  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基(ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい)である、請求項41に記載のキット。

52.  $R^5$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項41に記載のキット。

53. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(cis-2-フルオロシクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルホリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル)カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル)オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 1 に記載のキット。

5 4. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

および

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 1 に記載のキット。

55. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項41に記載のキット。

56. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項41に記載のキット。

57. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、

(1) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド、

(2) 3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、

(3) (Z)-3-[(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イルイリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニック アシッド、

(4) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イルイリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

(5) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

(6) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、

(7) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア、

(8) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン、

(9) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E-[2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール、

(10) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、

(11) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチル)アミン、

(12) 6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)-8-メチル8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

(13) 6-(2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-(3-メチルスルファニルフェニルアミノ)-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

(14) 4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシリックアシッド(4-イソプロポキシフェニル)アミド

および

(15) N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]アミノ]チアゾール-5-カルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項41~56のいずれか一項に記載のキット。

58. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンゼンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項41~56のいずれか一項に記載のキット。

59. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、抗 c-kit キナーゼ抗体である、

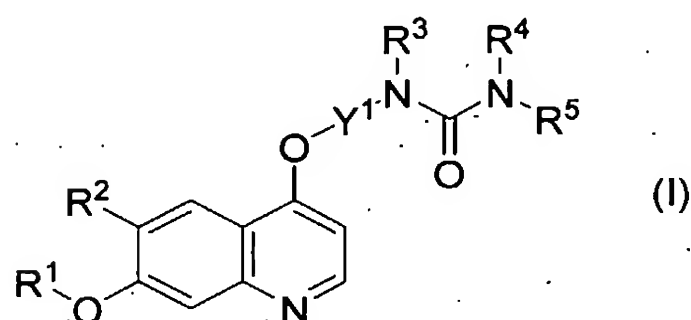


請求項 4 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載のキット。

6 0. キットが、癌治療用キットである、請求項 4 1 ～ 5 9 のいずれか一項に記載のキット。

6 1. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

一般式 (I)

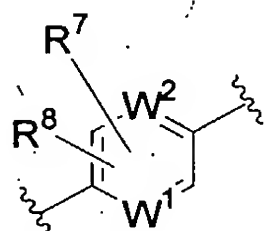


[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルギレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

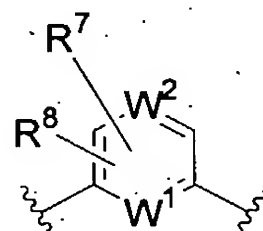
$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい

もよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



または



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

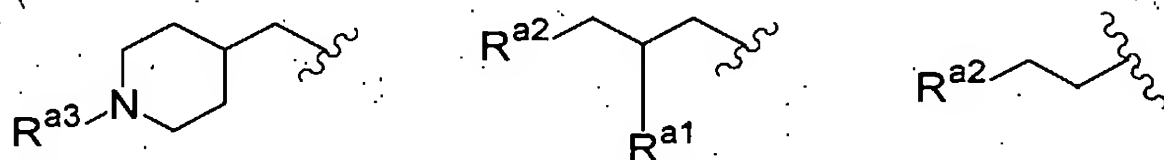
$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置

換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

62.  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい）である、請求項61に記載の医薬組成物。

63.  $R^1$ がメチル基または式



（式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。）のいずれかで表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

64.  $R^1$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項61に記載の医薬組成物。

65.  $R^2$ がシアノ基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ （式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい

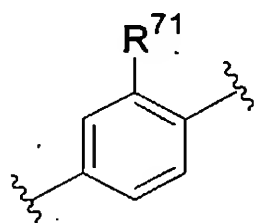
$C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

66.  $R^2$ がシアノ基または式 $-CONHV^{a16}$  (式中、 $V^{a16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。)で表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

67.  $R^2$ が式 $-CONHV^{a17}$  (式中、 $V^{a17}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

68.  $R^2$ が式 $-CONHV^{a18}$  (式中、 $V^{a18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)で表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

69.  $Y^1$ が式



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項61に記載の医薬組成物。

70.  $R^3$ および $R^4$ が水素原子である、請求項61に記載の医薬組成物。

71.  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基 (ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンホルニル基から選ばれる置換基を有していてもよい) である、請求項61に記載の医薬組成物。

72.  $R^5$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項61に記載の医薬組成物。

73. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (2-クロロ-4- ((6-シアノ-7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- シクロプロピルウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -3- (ジエチルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

N- (4- ((6-シアノ-7- (((2R) -2-ヒドロキシ-3- (1-ピロリジノ) プロピル) オキシ) -4-キノリル) オキシ) フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7- (2-メトキシエトキシ) -6-キノリンカルボキサミド、

N6-シクロプロピル-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6- (2-メトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6- (2-フルオロエチル) -4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボ

キサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロ-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロ

プロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (cis- 2-フルオロ- シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル- 4- (3-クロロ- 4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7- (2-メトキシエトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル- 4- (3-クロロ- 4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7- (2- (4-モルホリノ) エトキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (2-フルオロエチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

N 6- ((2R) テトラヒドロ- 2-フランメチル) - 4- (3-クロロ- 4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-フルオロ- 4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ- 6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ- 4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7- ((2R) - 2-ヒドロキシ- 3- (1-ピロリジノ) プロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル- 4- (3-クロロ- 4- (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7- ((2R) - 3-ジエチルアミノ- 2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル- 4- (3-クロロ- 4- (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7- ((2R) - 3-ジエチルアミノ- 2-ヒド

ロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ) - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、

4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2 - フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (3 - エチルウレイド) - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (2 - シアノエチル) アミド

および

N - (4 - (6 - (2 - シアノエチル) カルバモイル - 7 - メトキシ -



4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピル  
ウレア

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項61に記載の医薬組成物。

74. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項61に記載の医薬組成物。

75. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項61に記載の医薬組成物。

76. 一般式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ

サミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 6 1 に記載の医薬組成物。

7 7. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、

(1) 4- (4-メチルピペラジーン-1-イルメチル) -N- [4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル] ベンゼンアミド、

(2) 3- [(2, 4-ジメチルピロール-5-イル) メチレン] -2-インドリノン、

(3) (Z) -3- [(2, 4-ジメチル-5- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -1H-ピロール-3-イル) -プロピオニック アシッド、

(4) 5- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、

(5) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア、

(6) 1- (4-クロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン、

(7) N- {2-クロロ-4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、

(8) 4- [(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6-メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、

(9) 6- [2- (メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] -3-E- [2- (ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

(10) N- (3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル) -N'- (4- (2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

(11) [6- [4- [(4-エチルピペラジーン-1-イル) メチル] フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - ((R) -1-フェニルエチル) アミン、

(12) 6- (2, 6-ジクロロフェニル) -2- (4-フルオロ-3-

メチルフェニルアミノ) - 8 - メチル 8H - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 7 - オン、

(13) 6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - (3 - メチルスルファニルフェニルアミノ) - 8H - ピリド[2, 3 - /d/]ピリミジン - 7 - オン、

(14) 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) キナゾリン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシリック アシッド (4 - イソプロポキシフェニル) アミド

および

(15) N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル]アミノ]チアゾール - 5 - カルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 61 ~ 76 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

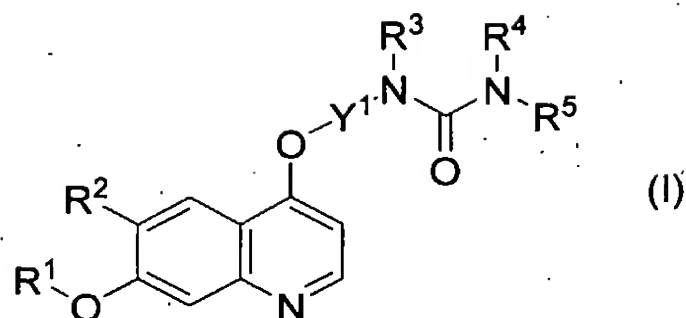
78. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル] ベンゼンアミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 61 ~ 76 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

79. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質が、抗 c-kit キナーゼ抗体である、請求項 61 ~ 76 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

80. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 61 ~ 79 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

81. 一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質とを患者に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法。

一般式 (I)

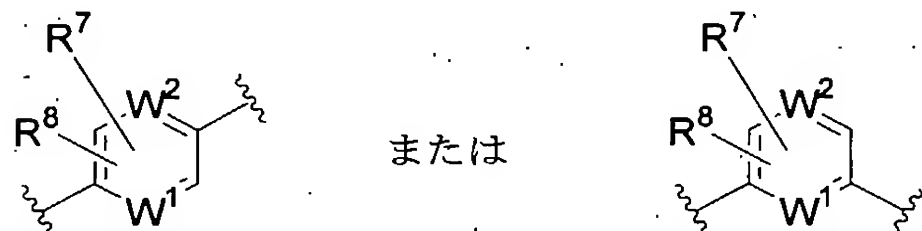


[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6$ で表される基、式 $-SO_2NR^6$ で表される基、式 $-NR^6SO_2$ で表される基、式 $-NR^6CO$ で表される基または式 $-NR^6$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～

10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

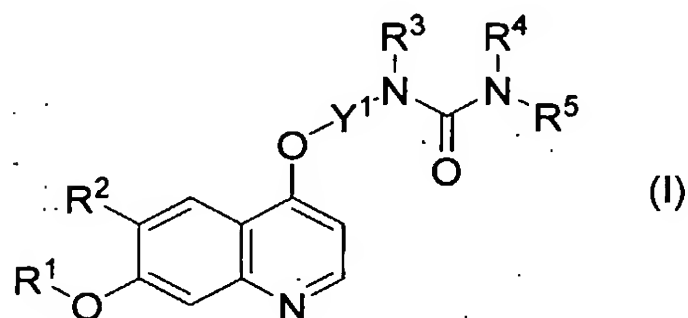
$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

8 2. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

一般式 (I)

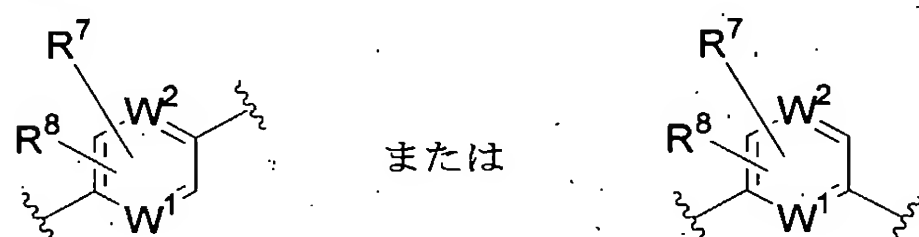


[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^a$

<sup>1,2</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

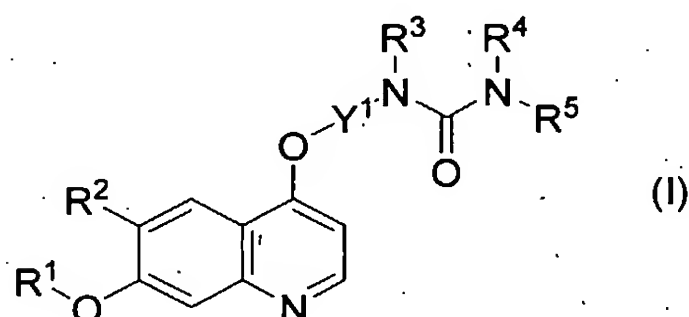
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>

アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

83. c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物のための一般式 (I) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式 (I)



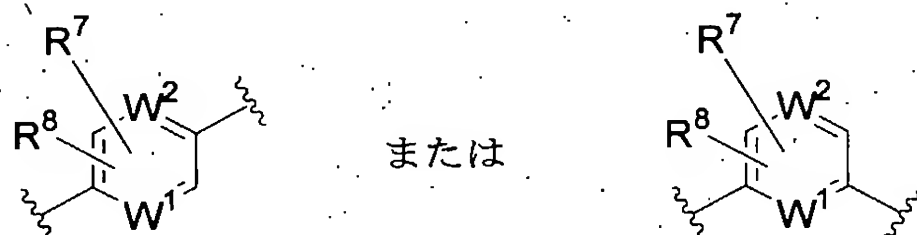
[式 (I) 中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基または式 $-NR^6-$ で表される基を意味する (式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル



基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^a$ <sup>12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$Y^1$ は、式



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_3$

-<sub>8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。]

図 1

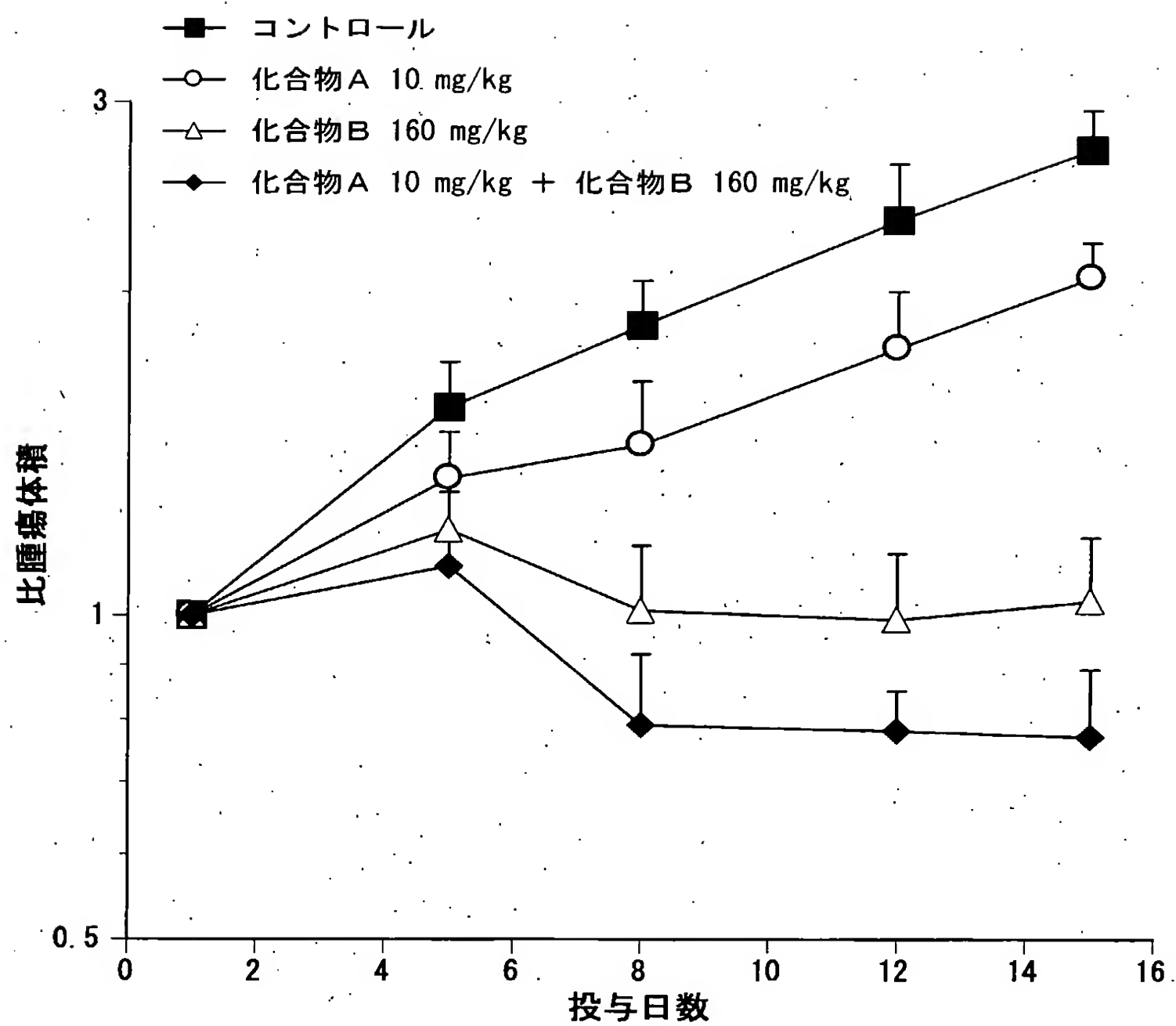
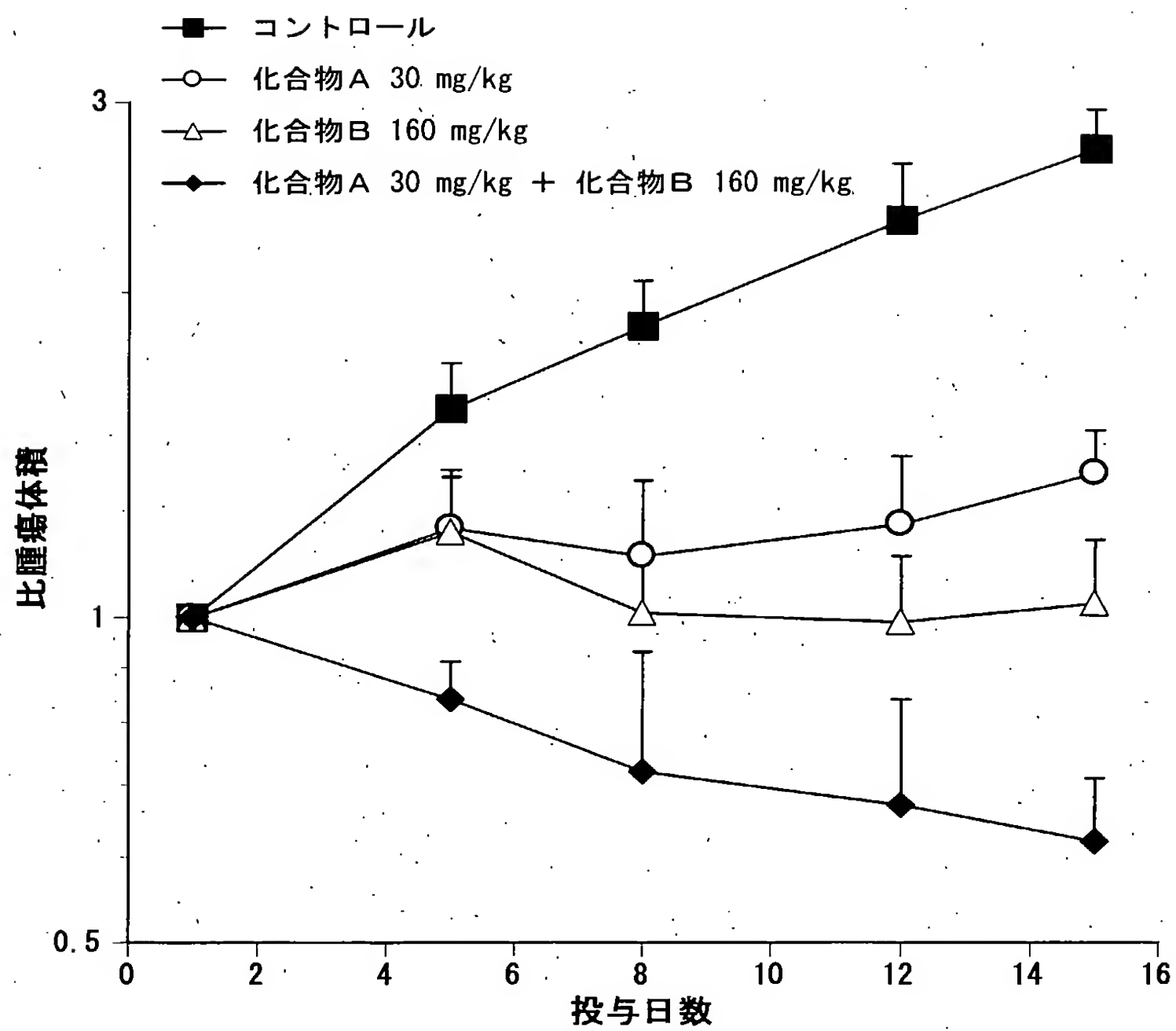


図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322516

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/47, A61K31/404, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/502, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5377, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D215/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2002-536056 A & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & CN 1478078 A & KR 2003040552 A	61-80,83 1-60,82
X Y	WO 2004/080462 A1 (Eisai Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2005-503539 A & EP 1604665 A1 & US 2004/253205 A1	61-80,83 1-60,82
X Y	WO 2005/063713 A (Eisai Co., Ltd.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Claims; examples & EP 1698623 A1 & NO 200603383 A	61-80,83 1-60,82

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 January, 2007 (04.01.07)

Date of mailing of the international search report  
23 January, 2007 (23.01.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322516

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-531549 A (Novartis AG.), 14 October, 2004 (14.10.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0002], [0019], [0020] & WO 2002/092091 A1 & EP 1392313 A1 & US 2004/167134 A1 & CN 1700917 A & KR 2003094415 A	1-60,82
Y	WO 2005/027972 A2 (NOVARTIS PHARMA GMBH), 31 March, 2005 (31.03.05), Full text; particularly, Claims; page 8, lines 1 to 3 & EP 1682181 A2 & NO 200601777 A	1-60,82
Y	JP 2005-520834 A (Dana-Farber Cancer Institute, Inc.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Par. No. [0028] & WO 2003/079020 A2 & EP 1488239 A2 & US 2005/233991 A1	1-60,82

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322516

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

A61K31/47(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i,  
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/502(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,  
A61K31/5377(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2006/322516

Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 81  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 81 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## &lt;Subject of search&gt;

There is a term "a substance having a c-kit kinase-inhibiting activity" in claims 1, 21, 41, 61, 82 and 83. However, it appears that those substances which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are limited to a specific, extremely small part of the compounds having the property (e.g., imatinib).

With respect to the property "a substance having a c-kit kinase-inhibiting activity", even though the common technical knowledge at the time of the filing of the present application is taken into the consideration, it appears that the scope of the compound having the property cannot be specified.

Such being the case, the search was made on the relationship between a c-kit kinase-inhibiting activity and a compound of the formula (I) and also made on a combination of imatinib that is a compound specifically cited in the description as "a substance having a c-kit kinase-inhibiting activity" and specified in claims 18 or 19 or the like or an anti-c-kit antibody and a compound of the formula (I).

国際調査報告		国際出願番号 P C T / J P 2 0 0 6 / 3 2 2 5 1 6	
A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K31/47, A61K31/404, A61K31/4409, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/502, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/5377, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D215/48			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 7 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 7 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 7 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） R E G I S T R Y （ S T N ） , C A p l u s （ S T N ）			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y	WO 2002/032872 A1（エーザイ株式会社）2002.04.25 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例参照 & JP 2002-536056 A & EP 1415987 A1 & US 2004/053908 A1 & CN 1478078 A & KR 2003040552 A	61-80, 83 1-60, 82	
X Y	WO 2004/080462 A1（エーザイ株式会社）2004.09.23 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例参照 & JP 2005-503539 A & EP 1604665 A1 & US 2004/253205 A1	61-80, 83 1-60, 82	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 0 4 . 0 1 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 2 3 . 0 1 . 2 0 0 7	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9638

C (続き) . 関連すると認められる文献

## 発明の属する分野の分類

A61K31/47(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i,  
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/502(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i,  
A61K31/5377(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 8 1 は、治療による人体の処置方法に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則6. 4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

### ＜調査の対象について＞

請求の範囲 1、21、41、61、82、83 には、「c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質」と記載されているが、当該性質を有する化合物のうち、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、イマチニブ等の特定のわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質」は、出願時の技術常識を勘案しても、そのような性質を有する化合物の範囲を特定することができない。

よって、調査は、c-kit キナーゼ阻害活性と一般式（I）で表される化合物との関係について、及び、「c-kit キナーゼ阻害活性を有する物質」として明細書に具体的に記載され、請求の範囲 18 又は 19 等で特定されている化合物であるイマチニブ又は抗 c-kit 抗体と一般式（I）で表される化合物との組合せについて行った。